

10 88 402 117.1 / 0 304 374
SEPTODONT

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von festen Arzneimittelpräparaten, die Kollagen und ein Imidazol-Antiinfektionsmittel enthalten, sowie ihre Verwendung zur Behandlung von verschiedenen Erkrankungen des Parodonts (Zahnhalteapparats), insbesondere der Parodonttaschen.

20 Gemäß Stand der Technik wurde bereits vorgeschlagen, verschiedenen Medikamenten-Wirkstoffen, insbesondere bestimmten antiseptischen Agentien und/oder antiinflammatorischen Agentien, Kollagen zuzusetzen, insbesondere für die Behandlung von Periodontal-Erkrankungen.

25 In dem Dokument EP-A-233 429 wurde bereits ein Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung vorgeschlagen, die eine Assoziation von Kollagen und einem antiseptischen und/oder antiinflammatorischen Wirkstoff enthält, bei dem man die folgenden Stufen durchführt:

- 30 a) Solubilisierung des Kollagens in Essigsäure,
b) Solubilisierung des Wirkstoffes in destilliertem Wasser und
c) Mischen der beiden Lösungen und Eliminierung des Lösungsmittels.

35 Bis auf den heutigen Tag hat es sich jedoch als unmöglich erwiesen, unter zufriedenstellenden technischen und/oder ökonomischen Bedingungen in industriellem Umfang einen solchen Produkttyp herzustellen, der eine homogene

Verteilung des Wirkstoffes im Milieu der Kollagenmasse aufweist und der mit Erfolg insbesondere für die Behandlung von Parodontal-Erkrankungen verwendet werden kann.

Die vorliegende Erfindung hat insbesondere das Ziel,
5 ein Verfahren zur Herstellung von festen Arzneimittelpräparaten zu entwickeln, das in industriellem Maßstab durchgeführt werden kann und das zu festen Präparaten führt, die alle die Eigenschaften aufweisen, die für ihre pharmazeutische Anwendung erforderlich sind.

10 Es ist insbesondere unerlässlich, auf konstante Weise eine homogene Verteilung des Imidazol-Agens in der Kollagenmasse zu erzielen, die ihrerseits im Verlaufe der verschiedenen Herstellungsstufen keine Denaturierung erfahren darf.

15 Entsprechend der vorliegenden Erfindung ist das erfindungsgemäße Herstellungsverfahren dadurch charakterisiert, daß man die folgenden aufeinanderfolgenden Operationen durchführt:

- man löst eine vorgegebene Menge mindestens eines Imi-
20 dazolderivats in entmineralisiertem Wasser,
- in der so erhaltenen Lösung dispergiert man eine vorgegebene Menge an nicht-denaturiertem faserförmigem Kollagen und
- man lyophilisiert die so erhaltene Dispersion.

25 Gemäß einer anderen Charakteristik der vorliegenden Erfindung verwendet man auf 1 Gew.-Teil nicht-denaturiertes faserförmiges Kollagen 0,005 bis 0,25 Gew.-Teile Imidazolderivat und 45 bis 200 Gew.-Teile entmineralisiertes Wasser.

30 Weitere Charakteristiken und Vorteile der vorliegenden Erfindung gehen aus der nachfolgenden detaillierten Beschreibung hervor, die sich insbesondere auf ein spezielles Ausführungsbeispiel stützt, das lediglich zur Erläuterung des erfindungsgemäßen Verfahrens angegeben ist.

35 Die erste Stufe des erfindungsgemäßen Herstellungsverfahrens besteht darin, daß man eine vorgegebene Menge mindestens eines Imidazolderivats in entmineralisiertem Wasser auflöst. Zur bevorzugten Anwendung der erfindungs-

gemäßen Produkte, d.h. zur Behandlung von Parodont-Erkrankungen wird das Antiinfektionsmittel vorzugsweise ausgewählt aus der Familie der Nitro-5-imidazole, insbesondere dem Metronidazol, dem Ornidazol und dem Tinidazol.

5 In den sich entwickelnden Parodont-Taschen findet man nämlich eine vielfältige Mikrobenflora, die aerobe und anaerobe, grampositive und gramnegative Keime und häufig auch unterschiedliche Protozoen umfaßt, wie *Entamoeba gingivalis* und *Trichomonas tenax*. Die meisten Spezialisten
10 zur Behandlung von Erkrankungen des Parodonts (Zahnhalteapparats) stimmen darin überein, daß in der Ethiologie und in der klinischen Entwicklung der Parodont-Taschen die anaerobe Flora und insbesondere die beweglichen anaeroben Keime von bestimmender Bedeutung sind. Die Gesamtheit der klinischen und experimentellen Daten spricht für
15 die Rolle von *Entamoeba gingivalis* und von *Trichomonas tenax* beim Auftreten von akuten Episoden, welche die generelle chronische Entwicklung der Parodont-Taschen begleiten.

20 Neben der mechanischen Behandlung (gründliche Glättung der Oberfläche) und chirurgischen Behandlung (Ausschneiden von tiefen Verletzungen) werden bei der Behandlung der Parodont-Taschen antibakterielle Agentien verwendet, die in geeigneter Weise ausgewählt werden. Im
25 Idealfalle müssen diese bei den in situ freigesetzten Konzentrationen gegenüber den pathogenen anaeroben Bakterien und gegenüber den Protozoen, die für die behandelte Erkrankung verantwortlich sind, wirksam sein.

Unter den bekannten und bereits in der Therapie verwendeten Antiinfektions-Mitteln weisen bestimmte Verbindungen der Klasse der Imidazole das gewünschte Antimikroben-Spektrum auf; dabei handelt es sich insbesondere um Metronidazol, Ornidazol und Tinidazol, die in großem Umfange bei der Behandlung von Erkrankungen mit *Trichomonas*
35 (Urogenital-*Trichomonasen*), *Lamblia* (*Lambliasen*), *Entamoeba* (*Amibiasen*) und für die lokale und generelle Behandlung von Infektionen, die beim Menschen und bei den Tieren durch anaerobe Keime hervorgerufen werden

(Gangränen und Septicämien mit anaeroben Keimen), verwendet werden.

Für die lokale oder generelle Behandlung der Parodont-Taschen sind die Imidazole den antibakteriellen Agentien mit breitem Spektrum vorzuziehen, die gegenüber den anaeroben Keimen verhältnismäßig wenig aktiv sind und gegenüber den pathogenen Protozoen, die häufig zusammen mit der Bakterienflora vorkommen, inaktiv sind. Das gilt auch für das Chlorhexidin und seine Salze, die auf lokalem Wege verwendet werden, oder die Tetracycline, die auf generellem oder lokalem Wege verwendet werden, die außerdem den Nachteil haben, daß sie die Zähne verfärben.

Wegen der Wasserlöslichkeitseigenschaften aller dieser Imidazolderivate bringt ihre Auflösung in entmineralisiertem Wasser keine Schwierigkeiten mit sich. In der Praxis hat es sich gezeigt, daß man eine vollständige Auflösung durch einfaches Rühren während einer Zeitdauer von einigen Minuten erhält. Die für die erste Auflösungsstufe verwendete Wassermenge ist somit nicht kritisch. Zweckmäßig verwendet man entmineralisiertes Wasser, das außerdem über ein Filter mit einer Porosität von $0,22 \mu\text{m}$ filtriert worden ist.

Es hat sich überraschend gezeigt, daß durch direkte Einführung von Kollagenfasern in diese wäßrige Lösung eines Imidazolderivats es möglich ist, eine homogene Verteilung des Imidazolderivats im Medium der faserförmigen Kollagenmasse zu erzielen. Die dabei erhaltene Dispersion eignet sich direkt für die Durchführung einer Lyophilisierung auf eine einfache, jedoch zuverlässige Weise bei der Herstellung der gewünschten Arzneimittelpreparate.

Um die biologischen Effekte zu erhalten, die von der Zusammensetzung erwartet werden, die Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist, muß das verwendete Kollagen genauen Spezifikationen entsprechen, die unter anderen zwei wesentliche Punkte umfassen:

- die Nicht-Denaturierung des Kollagens, d.h. die Aufrechterhaltung der Molekülstruktur des nativen Proteins, und

- die Aufrechterhaltung des faserförmigen Charakters des Kollagens.

Es ist nämlich bekannt, daß das native Kollagenmolekül einen zentralen Abschnitt aufweist, der durch drei Polypeptidketten (α -Ketten) von jeweils 100 000 Dalton charakterisiert ist, die in Form von Linkshelices miteinander vereinigt sind, deren Achsen sich um eine gemeinsame Achse herumwickeln zu Rechts-Superhelices.

Die Denaturierung beispielsweise durch Wärme läßt diese charakteristische helikoidale Struktur verschwinden.

Die Nicht-Denaturierung des Kollagens wird nachgewiesen durch zwei Methoden, bei denen von unterschiedlichen physikalischen Eigenschaften des Moleküls Gebrauch gemacht wird:

- 1) Der Röntgenstrahlbeugung, welche die Aufrechterhaltung der helikoidalen Struktur zeigt; und
- 2) der programmierten differentiellen Kalorimetrie (CDP), bei der die absorbierten Wärmemengen gemessen werden, wenn die Kollagenfasern, die einer linearen Temperaturerhöhung unterzogen werden, ihre helikoidale Struktur verlieren.

Es sei außerdem darauf hingewiesen, daß unter faserförmigem Kollagen ein Kollagen zu verstehen ist, das einen geringen säurelöslichen Anteil aufweist und eine gute Dispergierbarkeit in Wasser besitzt.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung wird daher Bezug genommen auf ein in Wasser unlösliches, in Wasser dispergierbares Kollagen, das nur einen geringen säurelöslichen Anteil aufweist, der vorzugsweise in der Größenordnung von 10 bis 15 Gew.-% liegt.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform, auf welche die vorliegende Erfindung jedoch nicht beschränkt ist, wird das Kollagen aus der Haut von jungen Rindern nach einer generellen Technik extrahiert, wie sie in dem französischen Patent 1 568 829 beschrieben ist. Es wird in Form von Fasern erhalten, die man vor der erfindungsgemäßen Verwendung einer Vielzahl von Kontrollen unterwirft. Diese Kontrollen umfassen insbesondere die folgenden:

- die Kontrolle der Dispergierbarkeit der Fasern in Wasser und verdünnter Chlorwasserstoffsäure: bei diesem Versuch muß das Kollagen sehr wenig löslich und leicht dispergierbar sein, und
- 5 - die programmierte differentielle Kalorimetrie und die Röntgenstrahlbeugung, welche die Aufrechterhaltung der helikoidalen Struktur bestätigen.

Man vergewissert sich so vom praktisch nicht-denaturierten und im wesentlichen nicht-säurelöslichen Charakter
 10 des im Rahmen der vorliegenden Erfindung verwendeten Kollagens. Diese Eigenschaften des Kollagens sind erforderlich zur Erzielung einer guten Dispergierbarkeit in Wasser bei der Durchführung der zweiten Stufe des erfindungsgemäßen Verfahrens.

15 Man erhält eine Dispersion von Kollagenfasern in der Lösung des Imidazolderivats, die schließlich unter guten Bedingungen einer Lyophilisierung unterworfen werden kann, wobei man auf 1 Gew.-Teil nicht-denaturiertes faserförmiges Kollagen vorzugsweise 0,005 bis 0,25 Gew.-Teile Imidazolderivate und 45 bis 200 Gew.-Teile entmineralisiertes
 20 Wasser verwendet.

Auf vorteilhafte Weise wird das Dispergieren der Kollagenfasern in der vorher hergestellten Imidazolderivat-Lösung in einem Mischbehälter durchgeführt, beispielsweise
 25 aus rostfreiem Stahl, der mit einer Ausflockungsturbine ausgestattet ist. Dieses Dispergieren wird für einen Zeitraum von mindestens 15 min bei einer Temperatur, die unterhalb 30°C bleibt, durchgeführt. In der Regel wird dieses Dispergieren bei der Umgebungstemperatur durchgeführt.

30 Das Formen der erfindungsgemäßen Präparate wird gleichzeitig mit der Lyophilisierung durchgeführt. Auf vorteilhafte Weise verteilt man bei konstantem Gewicht die Dispersion der Kollagenfasern in der Imidazolderivat-Lösung auf Platten, auf die man anschließend Trenngitter
 35 auflegt. Die so hergestellten Platten werden anschließend in einen Lyophilisator eingeführt. In der Praxis führen die folgenden Lyophilisierungsparameter zu völlig zufriedenstellenden Ergebnissen:

- eine Erstarrungstemperatur von $-30 \pm 5^{\circ}\text{C}$
- eine Lyophilisierungszyclusdauer von ≥ 18 h und
- eine Desorptionstemperatur von $28 \pm 5^{\circ}\text{C}$.

Die so nach dem erfindungsgemäßen Verfahren hergestellten festen pharmazeutischen Präparate können in unterschiedlichen Formen erhalten werden, insbesondere in Form von Tabletten (Kompressen). Diese Präparate werden vorzugsweise durch eine ionisierende Strahlung sterilisiert direkt in ihrem endgültigen Zustand.

10 Als Beispiel, auf das die Erfindung jedoch nicht beschränkt ist, wird nachstehend eine Assoziation von Kollagen und Metronidazol beschrieben, die nach ihrer Herstellung in Form von trockenen und sterilen Tabletten (Kompressen) für die lokale Anwendung vorliegt.

15 Beispiel 1

Eine Versuchsherstellung in der Größenordnung von 50 g (mit der nachstehend angegebenen Zusammensetzung) einer Assoziation von Kollagen und Metronidazol wurde unter industriellen Bedingungen in der Weise durchgeführt, daß man etwa 500 Tabletten (Kompressen) erhielt.

Metronidazol	2,5 g
Kollagen, ausgedrückt als trockene Fasern	47,5 g

Eine Lösung von Metronidazol in Wasser wird hergestellt durch einfaches 5-minütiges Mischen von 2,5 g Metronidazol in 8 l entmineralisiertem und filtriertem Wasser und 47,5 g Kollagenfasern (ausgedrückt in getrocknetem Kollagen) werden anschließend in der MetronidazolLösung 1 h lang dispergiert. Diese Dispersion wird auf Inox-Platten verteilt, auf die anschließend Inox-Gitter gelegt werden, deren Maschenöffnungen die Größe der Tabletten bestimmen.

Die so hergestellte Platte wird in einen Lyophilisator gelegt. Die Parameter der Lyophilisierung sind die folgenden:

35 Erstarrungstemperatur: -30°C
 Dauer des Lyophilisierungszyklus: 24 h
 Desorptionstemperatur: $28 \pm 5^{\circ}\text{C}$.

Am Ende der Lyophilisierung entfernt man das Gitter, man sortiert die erhaltenen Tabletten, man konditioniert sie und dann sterilisiert man sie durch Bestrahlen mit Gamma-Strahlung von $25\ 000\ \text{m}^2 \cdot \text{s}^{-2}$ (25 KGy).

5 Die in diesem Beispiel beschriebene Technik ist direkt auf die industrielle Produktion übertragbar. Ihre Anwendung umfaßt die Kontrolle von mehreren wesentlichen Parametern, wie z.B.:

- der Homogenität der Verteilung des Metronidazols im
10 Innern einer Tablette, von einer Tablette zur anderen innerhalb der gleichen Charge oder innerhalb verschiedener Chargen;
- die Nicht-Denaturierung des Kollagens durch die angewendete ionisierende Strahlung (eine Kontrolle,
15 durchgeführt durch CDP); und
- der Nicht-Abbau des Metronidazols durch die angewendete ionisierende Strahlung (die Kontrolle wird durchgeführt durch HPLC).

20 Freisetzung des Antiinfektionsmittels in vitro aus einem nach dem vorhergehenden Beispiel hergestellten Arzneimittelpräparat

Die erwarteten Ergebnisse der Behandlung durch lokale Applikation eines erfindungsgemäß hergestellten Arzneimittels lassen die Freisetzung des (der) mit dem Kollagen assoziierten Infektionsmittels (Infektionsmittel) in situ
25 vermuten. Es ist wesentlich, durch Versuche in vitro vor der Anwendung des Produkts in der Humantherapie sicherzustellen, daß diese antiinfektiösen Wirkstoffe wirksam freigesetzt werden.

30 Protokoll Nr. 1

Als Versuchsmaterial verwendet man Proben von Tabletten, die nach der vorstehend beschriebenen Methode hergestellt worden sind, bestehend aus Kollagenfasern (95 %) und Metronidazol (5 %), wobei die Prozentsätze auf das
35 Trockengewicht bezogen sind.

Man bringt diese Tabletten mit der Oberfläche eines Rezeptor-Milieus in Kontakt: 200 ml einer isotonischen Phosphatpufferlösung von pH 7,35, die in einem Wasserbad

bei 37°C gehalten wird, und die durch ständiges Rühren homogenisiert wird.

Alle 10 min werden regelmäßige Entnahmen vorgenommen und die spektrophotometrische Dosierung des Metronidazols erfolgt durch Messung der Absorption bei 320 nm.

Die erhaltenen Ergebnisse, die in der folgenden Tabelle zusammengefaßt sind, zeigen, daß die Freisetzung des Metronidazols aus Tabletten vollständig und schnell erfolgt.

10 Freisetzung des Metronidazols aus Tabletten aus Kollagen + Metronidazol

Zeit der Freisetzung	Prozentsatz an freigesetztem Metronidazol (kumulierte Mengen)		
	Mittelwert, 6 Versuchen	Standardabweichung	Variationskoeffizient
10 min	61,2 %	12,0	19,6 %
20 min	80,5 %	13,5	15,9 %
30 min	92,0 %	9,8	10,7 %
40 min	96,2 %	7,0	7,3 %
50 min	98,7 %	4,1	4,1 %
60 min.	100,2 %	2,2	2,2 %
70 min.	100,7 %	1,8	1,8 %

Protokoll Nr. 2

Das Versuchsprodukt liegt in Form von festen Tabletten vor, die nach dem vorstehend beschriebenen Verfahren erhalten wurden. Diese Tabletten bestehen aus Kollagen (95 %) und Metronidazol (5 %), wobei diese Prozentsätze auf das Trockenmaterial bezogen sind. Die Freisetzung des Metronidazols in vitro wird nachgewiesen durch eine mikrobiologische Methode: Bestimmung der bakteriziden Aktivität gegenüber anaeroben Keimen der Mundflora, die für ihre Empfindlichkeit gegenüber Metronidazol bekannt sind.

Für diese Bestimmung wurden vier Stämme auf die genannte Weise getestet:

- Fusobacterium nucleatum (Stamm 1-5)
- Veillonella alcalescens (Stamm BS 4)
- Bacteroides gingivalis (Stamm 1-18)
- Bacteroides intermedius (Stamm IX).

Durchführung des Versuchs

In ein geeignetes flüssiges Milieu (PGY-Milieu, angereichert mit 10 % Pferdeblut) führt man einen Teil des zu untersuchenden Produkts (1x1 cm Tablette) ein, dann führt man für jeden Keim ein Inokulum ein, das etwa 10^5 Keime enthält.

Nach der Inkubation in diskontinuierlicher Anaerobiose stellt man eine bakterizide Aktivität der Zusammensetzung gegenüber der Gesamtheit der getesteten Stämme fest. Die so nachgewiesene bakterizide Aktivität zeigt die Freisetzung des Metronidazols aus den Tabletten.

Therapeutische Anwendung

Die nach dem erfindungsgemäßen Verfahren erhaltenen Arzneimittelpräparate sind vor allem bestimmt für die Behandlung von Erkrankungen des Parodonts (Zahnhalteapparats) und insbesondere für die topische Behandlung der Parodontal-Taschen.

Die Parodontal-Taschen sind lokalisierte Verletzungen des Gewebes, das die Zahnwurzel umgibt (das Parodont); ihre Behandlung erfolgt im wesentlichen lokal. Die ethiologische Behandlung umfaßt vorzugsweise die in situ-Applikation von Arzneimittelpräparaten, die den folgenden bei-

den Grundbedingungen genügen, d.h. in die Parodontal-Taschen selbst:

- sie müssen ein oder mehrere Antiinfektions-Agentien gegenüber den als für die Auslösung und die Entwicklung der Erkrankung bekannten Mikroorganismen (im wesentlichen pathogene anaerobe Keime und Protozoen-Parasiten) enthalten, und
- sie müssen die Freisetzung der genannten Antiinfektionsagentien in situ in einer ausreichenden Konzentration und über eine ausreichend lange Zeitspanne gewährleisten, um die Zerstörung der pathogenen Mikroorganismen sicherzustellen.

Es ist erwünscht, daß

- 1) die Einführung des Arzneimittelpräparats in die Parodontal-Tasche leicht durch einen Arzt erfolgen kann,
- 2) wenn das Produkt in der Parodontal-Tasche einmal platziert ist, es nicht als Fremdkörper wirkt und keine inflammatorische Reaktion hervorruft, die über diejenige hinausgeht, die hervorgerufen wurde durch die Mikroorganismen, die für die anfängliche Verletzung (Schädigung) verantwortlich sind, und durch die Zusammenballungen und Anhäufungen von verschiedenen Resten, welche die Tasche verstopfen,
- 3) das Produkt in situ resorbiert wird, ohne daß eine neue Intervention erforderlich ist, um es zu extrahieren, wenn einmal die Freisetzung des oder der Antiinfektionsmittel erfolgt ist.

Die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen unterscheiden sich von allen bisher angewendeten Behandlungen zur Behandlung von Parodontal-Taschen dadurch, daß sie allen nachstehend aufgezählten Bedingungen entsprechen. Sie bieten darüber hinaus deutliche Vorteile, die verbunden sind mit den biologischen Eigenschaften des nativen Kollagens: eine lokale hämostatische Aktivität und darüber hinaus eine heilende Aktivität, welche das schnelle Zuwachsen der Parodontal-Taschen fördert, d.h. ihre Entwicklung in Richtung auf eine Heilung fördert. Während alle auf die Behandlung der Parodontal-Taschen angewendeten klassischen

Methoden nur die Hinauszögerung ihrer Entwicklung in Richtung auf eine Verschlechterung, geschweige denn eine Abstopfung (vor dem Verlust der Zähne) erlauben, kann eine Abheilung von vorhandenen Taschen nur selten erzielt werden.

Die systematische Anwendung von erfindungsgemäßen Arzneimittelpreparaten erlaubt es, weniger häufig auf blutige chirurgische Interventionen (Gingivektomien) zurückzugreifen, die häufig bei der Behandlung der Parodontal-Taschen durchgeführt werden. Diese therapeutische Anwendung der erfindungsgemäß erhaltenen Präparate ist in den beiden nachstehend erwähnten klinischen Beobachtungen erläutert.

Erster klinischer Fall: Behandlung einer tiefen Parodontal-Tasche

Frau Colette J..., 32 Jahre alt, im übrigen von guter Gesundheit, weist eine schnell fortschreitende aktive Parodontitis mit tiefen Taschen (4 bis 9 mm), schweren Halterungsverlusten (50 bis 80 %), Mängeln innerhalb der Knochen und Erkrankungen der Hohlräume zwischen den Wurzeln auf. Die Subgingiva-Flora besteht im wesentlichen aus beweglichen Bakterien (einschließlich zahlreicher Spirochäten).

Nach der Durchführung einer strengen Zahnhygiene zur Eliminierung der supragingivalen Plaque, werden eine Zahnsteinentfernung/Oberflächenbehandlung der Gesamtheit des Parodonts durchgeführt. Die sehr tiefen Taschen werden mit Lappen (Einlagen) von voller Dicke behandelt, um den Zugang zu dem Wurzelteil der Tasche zu erleichtern. In Höhe der Distalfläche des Zahns Nr. 22 ist es aus ästhetischen Gründen jedoch nicht möglich, chirurgische Handlungen vorzunehmen. Dies ist der Grund dafür, warum nach der "Blind"-Instrumentierung dieser Tasche eine nach dem oben genannten Beispiel hergestellte Tablette eingeführt wurde. Drei Wochen nach der Behandlung hatte die restliche Tasche eine Tiefe von 3 mm (anstelle von 7 mm) und der Halterungsgewinn betrug 3 mm (entsprechend nur 1 mm Rückgang). Es ist klar, daß ein solcher Erfolg ohne Anwendung der

erfindungsgemäßen Tablette (Kompressen) in situ nicht möglich gewesen wäre.

Zweiter klinischer Fall: Abheilung (Vernarbung) nach einer

5 parodontalen chirurgischen Behandlung

Es wurde Granulationsgewebe durch Gingivektomie mit
interner Fase an dem Incisivo-Canin-Block von Herrn Jean
M.... entfernt, der Taschen über dem Knochen von 5 mm auf-
wies. Der Vorgang wurde unter Lokalanästhesie durchgeführt
10 und dauerte 25 min ohne größere Komplikation (ausgenommen
eine etwas übermäßige Blutung). Eine nach dem obengenann-
ten Beispiel hergestellte Tablette, die auf die operierte
Oberfläche aufgelegt wurde, ließ die Blutung stoppen und
erlaubte die Abdeckung der Wunde mit einem chirurgischen
15 Verband. Am 8. Tage wurde der Verband abgenommen und eine
vollkommene Verheilung (Vernarbung) mit einer vollständi-
gen Epithelbildung der Wunde festgestellt (die im allge-
meinen erst nach etwa 3 Wochen erfolgt).

PATENTANSPRUCHE

1. Verfahren zur Herstellung von festen Arzneimittelzusammensetzungen,
die Collagen und ein anti-infektiöses Imidazol-Mittel enthalten,
dadurch gekennzeichnet, daß man nacheinander folgende Arbeitsgänge
durchführt:
 .man löst eine vorbestimmte Menge mindestens eines Imidazol-
 Derivats in entmineralisiertem Wasser,
 .man dispergiert in der so erhaltenen Lösung direkt eine
vorbestimmte Menge nicht-denaturiertes faserförmiges Collagen, und
 .man lyophilisiert die so erhaltene Dispersion.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man in Wasser
unlösliches, hydrodispergierbares und nur eine geringe säurelösliche
Fraktion aufweisendes Collagen verwendet.
3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß man auf
einen Massenteil des nicht-denaturierten faserförmigen Collagens
0,005 bis 0,25 Massenteile Imidazol-Derivat und 45 bis 200
Massenteile entmineralisiertes Wasser verwendet.
4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet,
daß man das Collagen in der Lösung des Imidazol-Derivats in einem
Mischgefäß dispergiert, das mit einer Entflockungs-Turbine
ausgerüstet ist.
5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet,
daß das Collagen in der Lösung des Imidazol-Derivats während einer
Dauer von über oder gleich 15 Minuten bei einer Temperatur unter
30° C dispergiert wird.
6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet,
daß man die Dispersion des faserförmigen Collagens in der Lösung des
Imidazol-Derivats über mit Trenngittern ausgerüstete Platten
verteilt, und daß man die so präparierten Platten direkt
lyophilisiert.

- 1 7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß man unter folgenden Bedingungen lyophilisiert:
- Gefriertemperatur: $-30 \pm 5^{\circ} \text{C}$,
 - Dauer des Lyophilisierungs-Zyklus: ≥ 18 Stunden,
 - 5 - Desorptionstemperatur: $28 \pm 5^{\circ} \text{C}$.
- 10 8. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß man nach dem Lyophilisieren die erhaltenen Zusammensetzungen konditioniert und sie anschließend durch ionisierende Strahlung, vorzugsweise durch Gammastrahlung $25\,000 \text{ m}^2 \cdot \text{s}^{-2}$ (25 KGy) sterilisiert.
- 15 9. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß man die Nicht-Denaturierung des Collagens durch programmierte Differenzial-Kalorimetrie und/oder durch Röntgenstrahlen-Beugung kontrolliert, bevor das Collagen in der Lösung des Imidazol-Derivats dispergiert wird, und nach der Lyophilisierungs- und/oder Sterilisations-Stufe.
- 20 10. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß das verwendete Imidazol-Derivat ausgewählt wird aus der Familie der 5-Nitro-imidazole, insbesondere aus dem Metronidazol, dem Ornidazol und dem Tinidazol.
- 25 11. Therapeutische Zusammensetzungen, enthaltend eine Zusammensetzung, erhalten nach dem Verfahren eines der Ansprüche 1 bis 10.